

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

175

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre FOURNET

Né à Bort-les-Orgues (Corrèze), le 23 août 1905

Ancien Externe des Hôpitaux

CIRRHOSE PIGMENTAIRE

ET

GLANDES VASCULAIRES

SANGUINES

Président : M. RATHERY, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre FOURNET

Né à Bort-les-Orgues (Corrèze), le 23 août 1905
Ancien Externe des Hôpitaux

CIRRHOSE PIGMENTAIRE

ET

GLANDES VASCULAIRES

SANGUINES

Président : M. RATHERY, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI. . . Clinique médicale.
 CHIRAY. . . Clinique médicale.
 DEBRÉ. . . Clinique médicale.
 DUVOIR. . . Clinique médicale.
 FIESSINGER. Clinique médicale.
 LAIGNEL-LEVASTINE. Clinique médicale.
 BASSET. . . Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.

MM.

HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
 MATHIEU. . . Clinique chirurgicale.
 MOCQUOT. . . Clinique chirurgicale.
 PROUST. . . Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ. . Clinique chirurgicale.
 LÉ LORIER. . Clinique chirurgicale.
 LÉVY-SOLAL. Clinique obstétricale.
 METZGER. . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	
CHAILLEY-BERT	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Éducation physique.
WEIL-HALLE	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MON ONCLE ET A MA TANTE

MONSIEUR ET MADAME HENRI FOURNET

Professeurs au collège de Mauriac

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. RATHERY

Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale
Médecin de la Pitié.

*Qui nous a inspiré ce travail. Nous
le prions de bien vouloir trouver ici
le témoignage de notre plus pro-
fonde et respectueuse reconnais-
sance.*

Stage

1926. Monsieur le Professeur H. HARTMAN (Hôtel-Dieu).
1927. Monsieur le Professeur E. SERGENT (Hôpital Charité).
1927. Monsieur le Professeur F. RATHERY (Hôtel-Dieu).

Externat

1928. Monsieur le Docteur WIART (Hôpital Lariboisière).
1929. Monsieur le Professeur agrégé PASTEUR VAL-
LERY-RADOT (Hôpital de Bicêtre).
1930. Monsieur le Docteur GUILLEMOT (Hôpital Bretonneau).
1930. Monsieur le Professeur agrégé M. METZGER
(Accoucheur à l'Hôpital Bretonneau).
1931. Monsieur le Professeur F. RATHERY (Hôpital
de la Piété).
1932. Monsieur le Docteur Raymond BERNARD
(Hôpital Lariboisière).
A Messieurs P. CAPETE et R. C. MONOD, Chirur-
giens des Hôpitaux.
A Messieurs les Docteurs BARBET, BOLTANSKI,
DEROT, CANONNE, Mlle G. DREFFUS-
SÉE, MM. FROMENT, JULIEN MARIE,
PRIEUR, RENARD, RUDOLF, MAXIMIN.

CIRRHOSE PIGMENTAIRE

ET

GLANDES VASCULAIRES SANGUINES

Introduction.

Depuis 1882, date de la première description par Hanot et Chauffard du diabète bronzé, de nombreuses observations cliniques ont été publiées tantôt sous ce vocable, tantôt sous celui de cirrhose pigmentaire.

Le diabète bronzé est un syndrome caractérisé cliniquement par : 1° une cirrhose hypertrophique le plus souvent, plus rarement atrophique ; 2° une mélanodermie diffuse, donnant au malade une teinte ardoisée, mine de plomb et prédominant aux parties découvertes (mains, visage), aux organes génitaux et aux points normaux de frottements. La pigmentation des muqueuses est contrairement à l'opinion ancienne assez fréquente (Gouget). Il faut toutefois, comme l'a remarqué M. Chabrol se souvenir que cette pigmentation peut exister à l'état normal ; 3° le syndrome est complété par un diabète grave, avec acidose.

La Rate est fréquemment augmentée de volume.

Mais la mélanodermie peut être absente. Pendant très longtemps il peut ne pas y avoir de glycosurie, et même la mélanodermie et le diabète peuvent manquer simultanément. La cirrhose pigmentaire est alors constituée anatomiquement par la cirrhose hépatique et la sidérose viscérale qui sera constatée à l'autopsie.

Notre but dans ce travail n'est pas d'étudier la pathogénie, ni l'étiologie de ce syndrome, mais de rapprocher les troubles du fonctionnement des glandes vasculaires sanguines rapportés chez divers malades, des lésions anatomo-pathologiques de ces organes qui depuis très longtemps ont été constatées dans la cirrhose pigmentaire.

Observations.

Observations cliniques.

OBSERVATION I

Rapportée par MM. Labbé, Boulin, Azerad et Urhy.

(*Société médicale des Hôpitaux*, 13 mars 1931.)

M. Q..., 40 ans, marin.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Rien de bien important à signaler ; pas de grandes infections ; rares excès alcooliques ; à l'âge de trente ans, séjour dans un sanatorium des environs de Toulon, pour un épisode d'asthénie, sur lequel il ne donne que des renseignements assez vagues ; à trente-cinq ans, fracture de la clavicule.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Début à l'âge de trente-huit ans par de l'asthénie, de l'amaigrissement, de l'impuissance génitale avec atrophie testiculaire, de la pigmentation, de la chute des poils.

En août 1930, apparition de la polydipsie.

En novembre 1930, découverte de la glycosurie qui atteignait 66 grammes par litre.

Entre dans notre service le 27 février 1931.

EXAMEN DU MALADE A L'ENTRÉE.

1° *Aspect général* :

Etat de maigreur évidente ; le malade pèse 72 kilo-

grammes pour une taille de 1 m. 61 ; dans les trois derniers mois seulement, l'amaigrissement s'est élevé à 10 kilogrammes.

Pigmentation grise, ardoisée, étendue à l'ensemble des téguments, mais respectant les muqueuses. Etat de sécheresse, très net, des téguments qui sont couverts de squames purpuracées. Disparition quasi complète des poils pubiens et axillaires ; raréfaction de la barbe, des moustaches, des cheveux qui sont grêles, mais non décolorés ; sourcils normaux.

Testicules petits, mous ; fonctions génitales abolies.

2° *Examen des différents viscères :*

Foie volumineux : le bord intérieur atteint l'ombilic ; consistance très dure, cirrhotique ; surface régulière ; pas d'ascite ; pas de circulation collatérale, ni d'hémorroïdes.

Rate : ni palpable, ni percutable.

Cœur : rien à signaler ; tension artérielle 11-7 (Vaquez).

Vaisseaux : index oscillométrique aux cous-de-pied : à droite, 1/2 ; à gauche, 1/2.

Poumons : rien à signaler.

Système nerveux : réflexes rotuliens et achilléens abolis.

Tube digestif : rien à signaler.

3° *Examen des urines :*

Volume.....	2 lit. 750
Glycosurie.....	219 gr. par 24 heures.
Réaction de Legal.....	+ + +
— de Gehhardt.....	+ + +
Corps acétoniques totaux...	12 gr. 88
Urée.....	18 gr. 70
Ammoniaque.....	3 gr. 21
Acides aminés.....	0 gr. 39

Azote total.....	15 gr. 40
Az U	
<u>Az T</u>	57 p. 100
Az ammoniacal	
<u>Az T</u>	17 p. 100
Az aminé	
<u>Az T</u>	1,70 p. 100
Urobiline.....	+
Sels biliaires.....	o
Pigments biliaires.....	o

4° *Examen du sang :*

Urée.....	o gr. 30 p. 1.000
Az total.....	o gr. 33 —
Az résiduel.....	o gr. 23 —
Az U	
<u>Az T</u>	28,1 p. 100

5° *Examen des selles :*

Mucine et albumine acéto-soluble abondantes. Fibres musculaires abondantes et mal attaquées. Amidon amorphe, cru, cellulose digestible et non digestible en abondance.

Présence de cristaux d'acides gras et de savons ; pas de graisses neutres.

6° *Métabolisme basal :* + 32 p. 100.

7° *Epreuve de l'hypoglycémie insulinique :*

Glycémie à jeun : 2 gr. 82. Glycémie deux heures après l'injection intraveineuse de 12 unités d'insuline : 1 gr. 43.

8° *Epreuve thérapeutique.* — Soumis à un régime apportant 149 grammes d'hydrate de carbone et à 30 unités d'insuline injectées quotidiennement, le malade n'a plus, le 13 mars, ni sucre, ni diacéturie.

L'insuline étant supprimée le 16 mars, la glycosurie reparait et s'élève à 137 grammes.

En résumé il s'agit d'un malade présentant :

1° Une cirrhose pigmentaire, sans étiologie bien apparente et sans grand signe d'insuffisance hépatique en dehors de l'urobilinurie ; on ne peut attacher cette signification ni à l'ammonurie, ni à l'abaissement des rapports azotémique et azoturique qui relèvent de l'acidose.

2° Un diabète avec acidose et dénutrition banal malgré la coexistence d'une cirrhose ; il n'a fait preuve d'aucune insulino-résistance, comme le montre l'épreuve de l'hypoglycémie insulinique et les résultats thérapeutiques.

Les défauts de digestion constatés à l'examen des selles relèvent non d'une insuffisance de la sécrétion externe du pancréas mais d'une irritation ancienne du côlon.

3° De l'atrophie testiculaire avec impuissance génitale ;

4° De la chute des poils ;

5° De la sécheresse de la peau.

OBSERVATION II

Publiée par MM. Labbé, Boulin, Azerad et Urhy

(S. M. H. 1931).

F..., 61 ans, taille 1 m. 61. Poids : 54 kilogr. 7.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Ethylisme. Chute des poils survenue en 1912, à la suite d'un traumatisme du crâne.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — En janvier 1927, survenue d'un amaigrissement progressif qui fait tomber le poids de 70 kilogrammes à 54,7 kilogr. en onze mois.

En août 1927, la polydipsie fait découvrir la glycosurie, qui atteint 50 grammes par vingt-quatre heures.

Entre à l'hôpital le 14 novembre 1927.

EXAMEN DU MALADE A L'ENTRÉE :

1^o *Aspect général* : malade amaigri, pâle, vieillot. Disparition du système pileux en totalité. Téguments secs, cireux, mais non pigmentés. Testicules mous et atrophiés ; diminution des fonctions génitales.

2^o *Examen des différents organes :*

Foie : volumineux, débordant de quatre travers de doigt le rebord costal. Pas d'ascite, pas de circulation collatérale.

Rate : non augmentée de volume. *Cœur* : normal, tension artérielle : 12.7 (Vaquez). *Vaisseaux* : indice oscillométrique nul aux deux cous-de-pied. *Poumons* : Rien à signaler.

Système nerveux : Tous réflexes normaux.

3^o *Examen des urines* (13 décembre 1927) :

Volume.....	2.000 cmc.
Glycosurie.....	15 gr. 70
Réaction de Legal.....	0
Réaction de Gehhardt.....	0
Urée.....	18 gr. 89
Az uréique.....	8 gr. 83
<u>Az U</u> <u>Az T</u>	77 p. 100
Ammoniaque.....	0 gr. 44
Acides aminés.....	0 gr. 16

<u>Az ammoniacal</u>	
Az T	3, 1 p. 100
<u>Az aminé</u>	
Az T	1, 1 p. 100
Coefficient de Arthus-Maillard.	3, 9 p. 100

4° *Examen du sang :*

Urée.....	0 gr. 53 p. 1.000
Az U	0 gr. 24 p. 1.000
Az T.....	1 gr. 2 p. 1.000
<u>Az U</u>	
<u>Az T</u>	21, 4 p. 100
Az T.....	0 gr. 88 p. 1.000

5° *Examen des selles :* fibres musculaires assez bien digérées. Amidon cru et amorphe, cellulose digestible. Pas de graisses neutres. Cristaux d'acide gras et de savon. Trace d'albumine vraie. Présence de mucine.

6° *Métabolisme basal :*

22 décembre 1927.....	+ 22 p. 100
27 décembre 1927.....	+ 25 —
16 mai 1928.....	+ 9 —

7° *Epreuve de l'hypoglycémie insuliniennne* (pratiquée par M. Escalier), 16 mai 1930.

✱ Glycémie à jeun : 3 gr. 85. Glycémie deux heures après une injection intraveineuse de 12 unités d'insuline : 2 gr. 09.

EVOLUTION ET THÉRAPEUTIQUE. — Nous ne signalerons que les principaux incidents.

En janvier 1928 : le malade est équilibré sans glycosurie ni diacéturie avec un régime apportant 86 grammes d'hydrate de carbone et avec 20 unités d'insuline.

En février 1929, un abcès de la fesse détermine une forte

poussée d'acidose ; il est nécessaire d'injecter au malade jusqu'à 120 unités d'insuline dans les vingt-quatre heures ; il tombe dans le coma hypoglycémique (glycémie 0 gr. 54), mais en est tiré par l'injection intraveineuse du sérum glycosé.

En mars 1930, nouveau coma hypoglycémique, dû à l'injection dans les vingt-quatre heures de 60 unités d'insuline.

En février 1931, apparition des signes d'une tuberculose pulmonaire bilatérale.

Mort le 1^{er} mars 1931. L'autopsie n'a pu être faite.

On retrouve donc ici les mêmes associations, cirrhose pigmentaire avec atrophie testiculaire et impuissance génitale, chute des poils, sécheresse de la peau que MM. Labbé, Boulin, Azerad et Urhy ont réuni sous le nom de syndrome hépto-pancréato-génital.

OBSERVATION III

Malade traitée dans le service de M. le professeur Rathery.

Mme V..., 27 ans, mécanicienne en fourrure, entre dans le service pour asthénie et glycosurie.

ANTÉCÉDENTS. — Outre les antécédents banaux dans l'enfance tels : rougeole à 2 ans, bronchite dans la deuxième enfance ; on trouve des troubles polyglandulaires importants.

Ce sont d'abord des *troubles ovariens*.

La malade a été tardivement réglée à 16 ans. Les règles furent très irrégulières, de plus en plus retardées, de moins en moins abondantes, de sorte que dans sa vingt-deuxième année, âge auquel elle se marie, la malade n'eut que trois

fois des règles insignifiantes. Depuis lors aménorrhée totale. Pas d'éveil génital au cours du mariage.

Il y a 3 ans, à 24 ans, la malade commence à se sentir asthénique ; une *pigmentation* anormale des téguments commençait à se faire jour quand éclata un épisode aigu fébrile, 38-39 degrés de température, qui s'accompagna de douleurs dans l'hypochondre droit au niveau d'un foie très augmenté de volume. La rate était hypertrophiée. Il n'y eut pas d'ictère, à peine de décoloration des matières, les urines furent modérément foncées. Cet épisode dura huit jours et semble avoir donné un coup de fouet aux troubles dont se plaignait la malade. L'asthénie s'accrut et la malade ne s'est jamais relevée, à son dire, de cette crise.

La coloration cutanée s'accrut. Pigmentation à type lentigo qui débuta au dos des mains, au visage et toutes les parties découvertes.

La malade suivit dès lors un régime sans graisses ; elle s'abstint de vin et de tout alcool dont, à vrai dire, elle ne semble jamais avoir abusé.

Il y a un an, l'asthénie augmente ; aux troubles déjà existant s'ajouta une polydypsie intense, s'accompagnant d'empatement pénible de la bouche, de troubles oculaires fugaces, caractérisés par une vision parfois trouble et de la difficulté à fixer les objets, des fourmillements, des crampes dans les mollets et les pieds.

Il y a un mois, elle présente des abcès des gencives ; ses dents se déchaussent et c'est à cette occasion qu'on découvrit une glycosurie de 57 gr. au litre. A noter que lors de son épisode fébrile de 1928, elle n'avait pas de sucre dans les urines.

La malade a maigri de 15 kgr. ces deux dernières années. Elle a l'impression d'avoir surtout beaucoup maigri au cours de l'année dernière.

Les *antécédents héréditaires* de la malade sont sans intérêt.

Son père est inconnu.

Actuellement la malade est subfébrile, la température oscillant autour de 37°5.

À L'EXAMEN. — On se trouve en présence d'une malade d'aspect infantile. Elle est petite, 1 m. 53.

Sa peau est entièrement glabre, même au pubis et aux aisselles. Mais ce qui frappe surtout c'est une pigmentation cutanée siégeant aux mains, au visage, aux parties découvertes. Elle s'oppose à un aspect parfaitement normal des téguments au niveau du tronc, de l'abdomen où seules les aréoles mamelonnaires, la ligne blanche sont un peu pigmentées.

Les paumes des mains, la plante des pieds, les paupières sont respectées.

Il s'agit de macules café au lait arrondies ou irrégulières, reposant sur un fond grisâtre des téguments. La peau présente ainsi un aspect granité. Ces troubles pigmentaires ont, au dire de la malade, subi des poussées et des régressions.

Les muqueuses sont peu touchées ; on n'observe aucune tache sur les muqueuses linguales, conjonctives mais une teinte ardoisée au niveau du voile du palais.

Au niveau des membres inférieurs il faut noter une cyanose des téguments, un très léger œdème au niveau de la crête tibiale. On note aussi des taches purpuriques, des

ecchymoses spontanées et quelques rares taches rubis.

Cœur : normal. Tension artérielle basse, 12-8.

Poumons : souffle expiratoire très localisé à la partie moyenne de l'épine de l'omoplate droite. Il est doux, lointain et s'accompagne de pectoriloquie aphone.

La malade ne tousse pas, crache à peine, et rattache cette expectoration salivaire parfois sanglante au suintement sangainolent des gencives.

A noter une odeur discrète, mais quasi-nécropsique de l'haleine.

Système nerveux : réflexes tendineux diminués, le rotulien gauche est aboli.

La force musculaire est assez bien conservée, il n'y a pas de foligabilité anormale. La malade présente une sensation de fatigue plus qu'une asthénie musculaire.

Au point de vue vaso-moteur on peut provoquer au niveau de la peau une raie blanche longue à apparaître, longue à disparaître.

Son psychisme a une tendance à la neurasthénie. Perte relative de la mémoire.

La malade insiste sur le bon effet du repos sur son état général. De fait son aspect extérieur est nettement meilleur après plusieurs jours d'hospitalisation.

Système digestif. — Pas d'anorexie. Digestions lentes, mais alternatives de diarrhée et de constipation.

Le foie est énorme, dur, descendu jusqu'au niveau de l'ombilic, remontant jusqu'au cinquième espace intercostal. Sa face antérieure est lisse. Il n'est pas douloureux.

La rate est nettement hypertrophiée, débordant les fausses côtes.

Il n'y a pas d'ascite, pas d'hémorroïdes, pas d'épistaxis, mais quelques gingivorragies.

Tendance à la somnolence dans la journée.

Système génital urinaire : Au toucher vaginal on n'a rien trouvé d'anormal, mais le col paraît petit, régulier.

A la radioscopie (19 octobre 1931) au Dispensaire Léon Bourgeois on trouve une forte accentuation de l'ombre bronchique et des tractus dans la région sous-claviculaire droite.

La radiographie montre une simple accentuation de la trame au niveau des bases.

Une radiographie de la selle turcique n'a rien montré d'anormal.

Un examen des yeux a montré seulement un léger astigmatisme gauche (4 novembre 1931).

Examen des urines :

Sucre	+
Réaction de Dénigès	o
Réaction de Gerhart	o
Urobiline	o

Examen de sang :

Bordet-Wassermann...	négatif
Urée	o gr. 30 p. 1.000
Glycémie	3 gr. 26

Formule sanguine :

Globules rouges	3.880.000
Globules blancs	6.000

Formule leucocytaire :

Poly. neutr.	62 p. 100
Eosinophiles	6 p. 100

Lymphocytes	22 p. 100
Grands monos.....	1 —
Moyens monos.....	9 —

Pas de formes anormales

Temps de coagulation : 10,5 minutes.

Temps de saignement : 4 minutes.

EVOLUTION. — Avec un régime comprenant 60 grammes d'hydrate de carbone et 20 unités d'endopancrine, la malade n'a pas de cétonurie, ni diabéturie, la glycosurie a baissé de 122 grammes par 24 heures à 20 grammes.

La glycémie est de 2 gr. 52.

Ajoutons que des injections d'hormovarine et d'antelobine ne semblent pas avoir donné de résultat.

L'état général fin décembre est bien meilleur, la malade a repris 2 kilos.

Elle sort du service sur sa demande.

Il s'agit donc d'une cirrhose pigmentaire chez une femme avec aspect infantile, chute des poils et troubles génitaux importants, mais survenant ici chez un sujet jeune.

OBSERVATION IV

Observation de MM. Claude et Sourdel (*S. M. II.* 1912).

M... Théodore, 52 ans, forgeron, entre le 11 mars 1911, salle Marjolin, Hôpital Saint-Antoine.

ANTÉCÉDENTS. — Variole à 12 ans. Pleurésie gauche à 19 ans.

Congestion pulmonaire à 45 ans. Excès de boissons jusqu'en 1907, cinq litres de vin en moyenne par jour.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — En mars 1909, ascite, oligurie, trois ponctions faites à Tenon. Deux mois après, onze ponctions faites à son domicile. En février 1910, reste huit mois à l'Hôpital Saint-Antoine ; traitement par repos, diurétique, Pas de ponction.

En octobre il va dans son pays et se sent amélioré.

ETAT ACTUEL. — Depuis la fin de février, le malade éprouve des douleurs dans la moitié gauche du thorax. C'est ce qui l'engage à entrer à l'hôpital.

Amaigrissement malgré la conservation de l'appétit. Teinte des téguments nettement gris bronzé, rappelant la plombagine, avec exagération de la pigmentation qui est franchement noire sur les parties normalement pigmentées. Pas de taches pigmentées dans la bouche. Asthénie très accusée. Adénopathie tuberculeuse du cou en voie d'ulcération. Abdomen augmenté de volume. Pas d'ascite appréciable. Circulation veineuse collatérale sur la paroi de l'abdomen.

Le foie déborde de quelques centimètres le rebord des fausses côtes. Il mesure 13 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

La rate est très volumineuse ; la matité s'étend sur 18 centimètres de hauteur. Le pôle inférieur est sensible à la pression.

A l'examen des poumons, frottements pleuraux à droite et à gauche. Cœur normal.

Ce qui frappe en dehors de la coloration bronzée des téguments, chez cet homme, c'est la disparition des poils.

Aux aisselles, il n'y en a plus traces, au pubis on ne trouve que quelques rares poils disséminés ; sur la figure ils sont clairsemés, il n'y a plus de moustache.

Le malade a constaté la chute des poils depuis deux ans, en même temps qu'il éprouvait une impuissance génitale absolue.

Les testicules sont atrophiés, mous, non douloureux à la pression. Du côté gauche il existe une assez volumineuse hernie inguinale.

La pression artérielle, qui était de 14 au sphygmomètre de Pachon, a été constamment en diminuant jusqu'à s'élever seulement à 9-10 dans les derniers jours.

Le tableau clinique est resté à peu près le même. Les frottements pleuraux sont devenus plus accentués à droite. L'asthénie a été de plus en plus accusée, le malade étant obligé de rester confiné au lit. L'appétit a disparu, les vomissements sont survenus.

Au début du mois d'avril le malade a commencé à accuser une douleur vive dans la région splénique, douleur réveillée par l'exploration. Les urines qui furent toujours assez abondantes, au voisinage de 1.500, avaient une coloration très foncée, vin de Malaga, et que la présence de pigments biliaires en petite quantité ne suffisait pas à expliquer. On ne constate jamais ni sucre, ni albumine, ni acétone, ni acide B oxybutirique, mais les analyses faites par M. Champon, interne en pharmacie du service décelèrent la présence de scatol, indol, mobiline. Acide acétylacétique.

Le malade succomba sans avoir jamais eu d'élévation thermique dans un état d'asthénie progressive le 4 mai 1911.

(Voir le résultat nécropsique de cette observation cli-

nique au chapitre des observations anatomo-pathologiques.
Observation 4).

En résumé il s'agit d'un cas de cirrhose alcoolique portobiliaire chez un sujet en puissance de tuberculose atténuée. Cette cirrhose paraissait arrêtée dans son évolution puisque depuis longtemps l'ascite ne se formait plus et qu'il n'existait pas de signes d'insuffisance hépatique. Le syndrome était constitué par la pigmentation des téguments, l'asthénie, l'abaissement de la pression artérielle et surtout la disparition des caractères sexuels secondaires, avec atrophie relative des testicules.

A l'autopsie il n'y avait pas la coloration acajou du parenchyme, l'organe avait l'aspect d'une cirrhose biliaire accompagnée de périhépatique ; néanmoins le foie était chargé de pigment ocre et à côté de ce dernier bien caractérisé par les réactions ordinaires du fer, on constatait une infiltration des éléments cellulaires par un pigment difficile à identifier, présentant des analogies avec des pigments biliaires.

Observations anatomo-pathologiques.

OBSERVATION I

Dutournier (Thèse, 1895) obs. XV.

Diabète sucré et azoturie. Coloration bronzée de la peau.
Pigmentation du foie. Cirrhose hypertrophique et hépatite

nodulaire. Infiltration pigmentaire des organes. Néphrite catarrhale (observation du Dr Gonzalez Hernandez, voir les détails in Thèse de Montpellier 1892, p. 42).

Autopsie. — Péritoine coloré en noir.

Estomac : Coloration rousse surtout marquée aux sommets des plis.

Pancréas : Couleur brune, roux sombre et d'une consistance un peu plus grande qu'à l'état normal. Sur la surface de section les acini sont colorés en brun et paraissent diminués de volume par suite du développement du tissu conjonctif interlobulaire. Canal de Wirsung normal en vide, poids 95 gr.

Foie : 2250 gr., surface un peu chagrinée, capsule adhérente et difficile à détacher ; le tissu crie sous le couteau. Coloration brun-roux uniforme à la surface et sur les coupes. Surface de section finement granuleuse et cirrhotique avec granulations égales ne se voyant qu'à la loupe. La vésicule renferme 40 gr. de bile épaisse, poisseuse, de couleur rouge-brun très sombre ; densité 1030.

Reins. — Volume normal. Capsule un peu adhérente ; couleur rousse sur les coupes, moins accusée que dans les autres organes.

Capsules surrénales : coloration brun sombre de la substance médullaire, brun clair de la substance corticale. Volume et consistance normaux ; poids : droite 8 grammes, gauche 6 grammes.

Rate : volumineuse, lisse, de consistance un peu molle ; coloration rouge tirant sur le roux. Poids : 370 grammes.

Poumons : indemnes de tuberculose. Œdèmes aux parties déclives ; flots atélectasiés brun-roux.

Cœur : symphyse étendue du péricarde. Cœur en besace. Très légères indurations de la mitrale et des sigmoïdes. Parois du ventricule un peu épaissies et présentant une coloration brun-roux, uniforme, très caractéristique.

Ganglions lymphatiques : thoraciques et abdominaux sont un peu augmentés de volume, mous, d'un rouge sombre.

Le *cerveau* n'a pas été examiné.

L'examen microscopique des organes à l'état frais montre une accumulation considérable du pigment ferrugineux en granulations et en gouttelettes noircissant par le sulfure d'ammoniaque : 1^o dans la rate où on rencontre beaucoup de cellules renfermant 1 ou 2 globules sanguins bien conservés et de gros corps granuleux pigmentaires ; 2^o dans les cellules hépatiques ; 3^o dans les cellules glandulaires du pancréas, 4^o dans les ganglions lymphatiques ; 5^o dans les fibres musculaires du cœur faciles à déchirer ; 6^o en plus petite quantité dans les cellules épithéliales du rein.

La coupe de ces organes présente une coloration rouille fer.

Foie : à un faible grossissement on observe : une pigmentation considérable, plus marquée au niveau des espaces interlobulaires et des parties qui les avoisinent, ainsi qu'une cirrrose accentuée.

a) *Cellules hépatiques* : certains endroits du parenchyme sont plus colorés que d'autres qui tranchent par leur pâleur. En examinant de près les cellules hépatiques on voit au centre des lobules le protoplasma cellulaire infiltré de fines granulations pigmentaires, le noyau mal coloré refoulé à la périphérie. Ces lésions augmentent à mesure qu'on se rap-

proche de la périphérie du lobule, où parfois les cellules privées de noyau ne sont plus dessinées que par des masses de pigment bordées d'espaces plus clairs. Dans les parties pâles du parenchyme, les cellules sont au contraire augmentées de volume, avec peu ou pas de pigment, noyaux volumineux et formant quelquefois des groupes de 2 ou plus; leurs trabécules sont élargies, irrégulières. Il y a en somme hépatite nodulaire. On trouve dans les capillaires quelques granulations pigmentaires; on constate la présence de leucocytes très reconnaissables.

b) *Espaces portes* agrandis par le développement anormal du tissu conjonctif, communiquent entre eux sauf quelques exceptions, par de fines bandelettes conjonctives qui s'insinuent (peu fréquemment d'ailleurs) sous forme de points dans l'intérieur des lobules. Il s'agit d'une cirrhose qu'on peut appeler périlobulaire. Les canalicules biliaires n'y sont pas plus nombreuses qu'à l'état normal; il est rare de rencontrer dans leur intérieur quelques blocs de pigment. Quelques points de leur épithélium sont infiltrés par de fines granulations de pigment ocre. La veine-porte est normale et renferme des stroma globulaires, quelques leucocytes pigmentés et des cellules de l'endothélium vasculaire. Les capillaires de l'artère hépatique paraissent normaux.

Le tissu conjonctif qui forme la charpente de ces espaces est envahi par une énorme quantité de pigment qui est disposé sous forme de grosses traînées. Ces traînées sont composées de véritables blocs de pigment ocre qui par leur forme et leur disposition semblent comprises dans le réseau lymphatique et la glande. On y rencontre aussi des leucocytes dont quelques-uns sont pigmentés.

Pancréas : grande abondance de pigment qui est reporté dans le parenchyme et dans le tissu conjonctif. Le protoplasma des cellules glandulaires est infiltré de fines granulations beaucoup plus grosses. Dans quelques points les cellules sont atrophiées, leur noyau est plus pâle, plus petit et enfin on note la nécrose complète des cellules. Dans les espaces lymphatiques clairs qui bordent les acini, on trouve encore de grosses granulations pigmentaires. La plus grande partie du pigment est disposée sous forme de gros blocs formant réseau dans le tissu conjonctif qui entoure les lobules et les acini.

Dans quelques canaux excréteurs on trouve du pigment soit dans le tissu épithélial, soit dans la lumière même de ces conduits.

Reins : pas de coloration nette à la coupe. En les traitant par le sulfure ammoniacal on note simplement quelques points noirs. Pas de réaction du glycogène. Au microscope le pigment est rare, réuni en foyer, sous forme de fines granulations infiltrant les cellules épithéliales de quelques tubes urinifères. On constate de rares granulations un peu plus grosses dans quelques glomérules. Les tubes contournés sont dilatés et leur lumière est obstruée par une masse de mucus transparent et granuleux piqué de granulations pigmentaires.

Ganglions lymphatiques complètement infiltrés de pigment et dont on ne reconnaît qu'en de rares points la structure ganglionnaire. La différenciation entre les follicules et les travées médullaires n'est plus manifeste : le pigment domine partout sous forme de bloc et de granulation ; en même temps on trouve du tissu conjonctif fibreux. On peut

reconnaître quelques rares points de structure ganglionnaire à la périphérie du ganglion.

Cœur : dans les coupes du cœur, regardées à un faible grossissement, on peut déjà noter une infiltration considérable du pigment qui se trouve à l'intérieur même des fibres cellulaires et forme des trainées dans la direction des faisceaux. Ces trainées de pigment sont formées par de fines granulations groupées pour la plupart au pourtour du noyau, dont les uns sont moins bien colorés et d'autres complètement disparu. On rencontre également de gros blocs entre les faisceaux musculaires. La striation a presque disparu et ne persiste qu'en quelques points. Pas de prolifération cellulaire conjonctive.

OBSERVATION II

MM. Fiessinger et Laurent (*Annales de la Médecine*,
du 11 août 1914).

AUTOPSIE. — A l'ouverture du cadavre s'écoule de la cavité abdominale environ 3 litres de liquide d'ascite fortement hémorragique.

L'estomac, d'apparence normal, tranche avec le reste de l'intestin qui est gris ardoisé, presque bleu. La coloration est plus foncée sur le gros intestin que sur le grêle ; quant au péritoine, il est uniformément ardoisé et présente en outre dans sa portion diaphragmatique une multitude de granulations blanc jaunâtre plus ou moins confluentes, d'apparence tuberculeuse.

Le mésentère offre les mêmes caractères ; il renferme des ganglions lymphatiques hypertrophiés, agglomérés en

masse, énucléés ; ces ganglions présentent en coupe une coloration brune. Dans la région cœliaque, ils sont particulièrement abondants. Enfin on en trouve quelques-uns aussi avec les mêmes caractères au niveau du foie.

On extrait ensuite ce nouveau viscère. Il est hypertrophié en masse et régulier, pèse 3 kgr. 300 ; il est recouvert d'une enveloppe de péri-hépatite. A la coupe, le foie est d'un rouge-ocre caractéristique, mais ne présente pas de travées fibreuses visibles. Le vésicule biliaire renferme une bile à caractères normaux.

La rate est grosse, dure et entourée de péri-splénite. Elle pèse 600 grammes. A la coupe elle présente une teinte rougeâtre, légèrement brune, mais beaucoup moins ocre que le foie.

Les reins pèsent 300 grammes chacun. Sur une coupe on trouve dans chacun, des îlots blanchâtres, crétacés, dont l'examen histologique révélera la nature tuberculeuse. Macroscopiquement les lésions semblent être d'anciens infarctus. La coloration du parenchyme rénal est normale.

Les capsules surrénales sont prélevées pour inclusion. Il en est de même du pancréas dont le tissu est presque aussi nettement ocre que le foie.

De la cavité thoracique s'écoule un liquide pleural hémorragique assez abondant. Les poumons présentent aux sommets des lésions tuberculeuses avec caséification ; on prélève du tissu sain pour l'examen histologique.

Le péricarde est épaissi. Entre ses deux feuillets existe un épanchement séreux non hémorragique. Le cœur est petit, mou, flasque, couleur feuille morte. On réserve un fragment de paroi ventriculaire pour l'étude microscopique.

Enfin le médiastin et surtout la région inter-trachéo bronchique est parsemé de nombreux ganglions lymphatiques peu hypertrophiés, mais durs et de coloration brune analogue à celle des ganglions mésentériques.

L'examen du cerveau n'a décelé aucune lésion intéressante. La pituitaire a subi un début d'altération cadavérique.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

Foie : Il existe une cirrhose annulaire, de grands vaisseaux circonscrivant plusieurs lobules. On retrouve d'ailleurs difficilement la disposition lobulaire et il faut rechercher avec soin pour trouver des veines intra-lobulaires qui pour la plupart sont épargnées par la sclérose. Cette cirrhose est nettement localisée aux espaces de Kiernan. Les travées fibreuses sont épaisses autant que dans la cirrhose de Laënnec.

Le tissu fibreux en est dense ; il est rare de voir sur le bord d'une travée ou d'un confluent fibreux un îlot de cellules conjonctives jeunes réalisant un processus de néo-formation. Dans l'ensemble ces travées fibreuses sont fortement surchargées de pigments si bien qu'il est souvent difficile de pouvoir étudier la structure cellulaire, le champ microscopique étant surtout occupé par de volumineux amas de pigment ferrique qui se sont fortement colorés en bleu par le ferrocyanure de potassium. On voit cependant de nombreux néocanalicules biliaires dont les cellules sont chargées de quelques grains de pigments. Les cellules de ces canaux sont fréquemment dégénérées, leur protoplasma est vasculaire et leur noyau plus ou moins caryolisé. Ni

les artérioles ni les veines de l'espace porte ne contiennent de pigment.

Le lobule hépatique a le plus souvent perdu sa disposition radiaire. Cependant il est relativement facile de distinguer deux portions dans le lobule : une portion centrolobulaire très encombrée de pigments sous forme de gros blocs atteignant les dimensions d'une cellule et une portion périphérique où la pigmentation plus diffuse et moins dense se répartit dans chaque cellule d'une manière discrète.

1^o *Partie périphérique du lobule.* — En général les cellules paraissent relativement peu atteintes de dégénérescence. Il ne faudrait cependant pas considérer ces cellules comme normales, leur protoplasma a des affinités acidophiles intenses et paraît creusé de fines vacuoles serrées les unes contre les autres. La cadavérisation ne permet pas d'expliquer entièrement cet aspect anormal. Par ces caractères, les cellules se rapprochent entièrement des cellules observées dans les autres cirrhoses. Il y a atteinte cytoplasmique mais pas une atteinte massive, pas une nécrose. Le pigment se retrouve sous forme de petits grains réunis au centre de la cellule et au voisinage du noyau. Nous n'avons pas remarqué la prédominance autour du canalicule biliaire et le trajet de ces canalicules nous a paru normal, non dilaté et sans thrombose biliaire. Assez souvent le noyau est excentrique. Il paraît presque toujours de structure normale. Certains noyaux très volumineux contiennent à leur intérieur des vacuoles ou des nucléoles de dimensions anormales. A côté de ces cellules hépatiques les cellules de Kupffer apparaissent sous forme de volumineux amas pigmentaires, il est impossible

de voir le noyau de ces cellules. Quelques globules rouges sont visibles dans les capillaires sanguins du lobule.

2° *Partie centrale du lobule.* — L'encombrement pigmentaire est considérable à ce niveau. Les cellules sont bourrées de gros amas au point qu'il devient impossible de retrouver toute structure cellulaire. Il existe en certains points une hémorragie diffuse du centre du lobule ; les amas pigmentaires nagent dans le foyer. Les cellules avoisinantes présentent des altérations intenses de dégénérescence acidophile avec en certains points une caryorexie intense. Il semble donc que sous l'effet d'une infiltration pigmentaire il puisse se produire une dégénérescence de la cellule. Ces faits démontrent qu'il est inexact d'affirmer toujours l'intégrité de la cellule surchargée et pigmentée.

Dans un endroit des coupes on aperçoit de plus un follicule tuberculeux typique au voisinage de l'espace de Kie-man.

En somme le foie est atteint de cirrhose annulaire pluri-lobulaire avec infiltration pigmentaire prédominant dans le tissu fibreux et dans le centre du lobule. Cette infiltration pigmentaire peut se retrouver sur des cellules dégénérées surtout au centre du lobule, mais en général le parenchyme est en assez bon état et s'il existe des dégénérescences, elles ne sont ni étendues, ni massives.

Rate : Si la charpente fibro-musculaire est indemne, on ne peut en dire de même de la pulpe splénique. Les capsules de Malpighi ont par la plupart disparu. Il n'en reste que quelques-unes dans des régions limitées. Les capsules ne présentent rien d'anormal.

La pulpe splénique, indemne de sclérose est le siège d'une prolifération lymphatique remarquable où prédominent de grands et de petits plasmazellens, des macrophages et des globules rouges. On y voit même les caryokynèses. Il existe une congestion intense des sinus. Les amas de pigment ne sont pas nombreux et se groupent pour la plupart dans la région de la pulpe qui avoisine les sinus périphériques. Les figures de macrophagie globulaire sont assez nombreuses. On y voit en deux ou trois régions des tubercules indiscutables avec substance désintégrée, cellules géantes et épithélioïdes. Ces tubercules se disposent à la périphérie de certains corpuscules.

En somme rate en hyperplasie avec congestion et macrophagie pigmentaire moyenne avec quelques follicules tuberculeux.

Ganglions lymphatiques mésentériques. — Le ganglion est en général atteint d'un processus inflammatoire chronique. Les follicules se sont fondus avec les régions périfolliculaires. On ne distingue qu'une nappe de tissu lymphoïde serré. Deux caractères nous arrêterons :

Il existe une surcharge pigmentaire diffuse intense qui semble prédominer en amas périfolliculaires et par conséquent périphériques. Pas de macrophagie hématique.

On trouve deux ou trois follicules tuberculeux typiques avec substance caséuse et dégénérescence marquée.

Ganglions médiastinaux. — Inflammation classique peu de surcharge pigmentaire. Celle-ci se dispose à la périphérie, au voisinage de la charpente dans des grands macrophages. Nombreuses plasmazellen.

Pancréas. — Le tissu glandulaire est à peine reconnais-

sable, il existe une dégénérescence de tout le parenchyme. Les cellules sont atrophiées et acidophiles, les noyaux ne sont pas colorés. L'intensité et surtout la diffusion de cette dégénérescence sans aucune lésion congestive, ni leucocytaire nous fait penser à un processus agonique plus qu'à une pancréatite congestive ancienne. On retrouve des îlots de surcharge pigmentaire.

Reins. — Il existe au niveau des deux reins des lésions de 3 natures.

1^o Une néphrite dégénérative des cellules du tube contourné, perte de la bordure en brosse, segmentation, caryolyse, chute de la lumière, cylindres épithéliaux. Les glomérules pour la plupart sont normaux et on ne retrouve aucune altération de l'anse de Henle.

Congestion diffuse.

2^o Une surcharge pigmentaire minime d'un ou deux tubes contournés pour une coupe entière. Les tubes pigmentés sont moins dégénérés que les autres.

3^o Une infiltration nodulaire localisée formée de mononucléaires et cellules épithélioïdes, comme on retrouve dans une coupe 3 follicules tuberculeux il est légitime de considérer cette réaction cellulaire comme de cette nature.

Capsules surrénales. — Les lésions sont des plus intéressantes. La surrénale est atrophiée. La substance corticale sur la coupe est notablement diminuée d'épaisseur. La substance médullaire n'existe pas ou du moins elle est remplacée par une membrane conjonctive. De la périphérie de la capsule partent des prolongements connectifs, qui dessinent des logettes de plus en plus espacées et de plus en plus étroites à mesure que ces prolongements se rappro-

chent de l'axe fibreux central. Il existe une sclérose surrénale intense. Dans ce tissu fibreux se répartit une seule espèce de cellules. Il s'agit de petites cellules rondes à protoplasma icidophile et à noyau pycnotique. Au centre cependant celles des cellules qui sont encapsulées entièrement par le tissu conjonctif présentent une dégénérescence vacuolaire avec fonte du noyau.

Il s'agit donc d'une surrénalite scléreuse atrophique avec dégénérescence étendue. On peut y retrouver la surcharge pigmentaire mais seulement à la périphérie des capsules surrénales. Il existe un follicule tuberculeux à l'un des pôles de la glande.

Peau et muqueuse buccale : Le pigment est clairsemé et seulement dans les couches basales du corps muqueux.

OBSERVATION III

Even (Thèse, 1932).

AUTOPSIE. — Le *foie* est très gros, pèse 2.430 grammes, très dur, très sclérosé, entouré par un péritoine épaissi, très adhérent, qui déchire le parenchyme hépatique sous-jacent quand on veut le dissocier. A la coupe, la teinte rouillée est très nette, la surface de section est granuleuse, moins cependant que dans une cirrhose de Laënnec.

La *vésicule biliaire* contient une vingtaine de grammes d'un liquide filant.

Les *voies biliaires* accessoires sont normales.

Le *pancréas*, très difficile à séparer des tissus voisins a également un aspect rouillé, mais seulement par plages.

A la coupe, il est dur et présente le même aspect qu'à la surface extérieure, il pèse 150 grammes.

La *rate* pèse 365 grammes, elle est ferme sans plus. A la coupe, elle a dans l'ensemble un aspect violacé, cependant on remarque quelques taches rouillées de la grandeur d'un petit pois.

Les ganglions rétro-péritonéaux et mésentériques sont durs et de coloration brune rouillée, très nette.

Les reins, les surrénales, le corps thyroïde, sont d'apparence normale.

Le cœur est petit, entouré par un péricarde contenant un peu de sérosité.

Les poumons présentent des lésions banales de tuberculose ulcéro-caséuse.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Le foie* présente une sclérose périportale importante, avec des néoformations de canalicules biliaires et une hyperplasie du tissu musculaire péri-vasculaire. Les granulations pigmentaires abondent dans les cellules hépatiques, les travées scléreuses et dans les éléments musculaires. Dans les cellules hépatiques bourrées de granulations pigmentaires, le reste du parenchyme ne présente pas de signes manifestes de dégénérescence et les noyaux sont parfaitement conservés.

Au contraire quelques cellules hépatiques à protoplasma vacuolaire à noyau en voie de disparition, ne contiennent que de rares granulations.

Le pancréas présente une sclérose très marquée, à la fois périlobulaire et péri-acineuse. Dans le tissu conjonctif existe de gros amas pigmentaires, qu'on retrouve sous forme de granulations plus fines dans les cellules épithéliales qui sont

très altérées, mais cette altération est vraisemblablement cadavérique, au moins en grande partie. Ça et là quelques rares îlots de Langerhans.

La rate ne contient que quelques rares granulations au niveau des corpuscules et des lacs sanguins.

Les ganglions mésentériques sont peu altérés. Par place il existe de petits groupes de leucocytes bourrés de pigments disposés en granulations assez volumineuses.

Le cœur présente dans l'intervalle de ses fibres un tissu conjonctif assez dense contenant des granulations qu'on retrouve dans les cellules cardiaques elles-mêmes.

Les reins sont également sclérosés par des fibrilles conjonctives qui dilacèrent les tubes urinifères disséminés alors sans ordre dans le parenchyme rénal et on aperçoit au niveau des portions sécrétantes des tubes urinifères des pigments disposés dans les cellules endothéliales.

La peau contient quelques granulations ferrugineuses dans les cellules sudoripares et surtout des pigments noirs dans les couches profondes de l'épiderme, pigments qu'on trouve même à l'examen direct, mais surtout après l'imprégnation à l'argent.

Dans le corps thyroïde, le poumon, les surrénales, il n'y a eu rien d'anormal qui soit susceptible d'être retenu.

OBSERVATION IV

MM. Claude et Sourdel (*S. M. H.*, 1912).

Cirrhose pigmentaire sans glycosurie et avec cirrhose veineuse, disparition des poils, atrophie testiculaire, impuissance génitale.

Voir observation clinique au chapitre précédent, observation IV.

AUTOPSIE. — On constate une grande quantité de liquide ascitique à l'ouverture de l'abdomen.

Le foie pèse 2.250 grammes. Sa surface paraît épaissie, mais en réalité une véritable coque l'entoure. Celle-ci est constituée par une membrane blanc jaunâtre, dure, de consistance presque cartilagineuse se décolle très facilement de la surface du foie.

A la coupe, sclérose d'aspect olivâtre, nombreuses granulations cirrhotiques la plupart du volume d'une lentille et d'une tête d'épingle. Pas de région ayant la coloration acajou, ni l'aspect du foie rouillé. La rate est dure, volumineuse. Son poids est de 1.400 grammes. Elle est entourée par une grosse coque de périsplénite analogue à celle du foie mais plus épaisse.

Le cœur pèse 380 grammes ; il présente un épaissement notable du péricarde. On trouve un caillot sanguin récent dans le sac péricardique ; la surface péricardique est irrégulière, bourgeonnante. Le cœur gauche est hypertrophié.

Les reins sont de coloration anormale, un peu foncée. Ils pèsent 180 grammes les deux.

Poumons congestionnés ; pas de tuberculose appréciable. Adhérences pleurales.

Testicules mous (15 et 17 grammes).

Surrénales petites, sclérosées.

Pancréas : aspect normal, très difficile à isoler en raison des adhérences de l'estomac et du côlon transverse.

EXAMEN HISTOLOGIQUE.

Foie : Cirrhose très accusée. Lobules réduits, découpés

par la sclérose ; espaces portes très agrandis, péri-angiocholite et angiocholite. Dans les espaces portes le pigment ocre se trouve dans un certain nombre de cellules, en masse ou en granulations amorphes. Dans les cellules hépatiques, on trouve du pigment biliaire, difficile à distinguer du pigment ocre. Les cellules hépatiques sont volumineuses, contiennent souvent 2 ou 3 noyaux ; en quelques endroits, les capillaires sont très distendus, et les travées hépatiques sont comprimées entre les vaisseaux, ceux-ci contiennent une grande quantité de pigment noir amorphe, surtout dans leur endothélium. Les néocanalicules biliaires sont abondants dans le tissu conjonctif et contiennent du pigment biliaire et du pigment ocre comme le prouve les coupes colorées par le ferrocyanure ou le sulfhydrate d'ammoniaque.

Sur les coupes colorées par le ferrocyanure de potassium, surtout après démasquage, on constate dans les espaces portes agrandis une grande quantité de pigment prenant la coloration bleue. Dans les cellules les grains pigmentaires ne se colorent pas en bleu. Il y a donc deux sortes de pigments dans celles-ci :

1° Le pigment ferrugineux ou pigment ocre coloré en bleu par le ferrocyanure, formé de grains arrondis, disposés autour du noyau dans la plupart des cellules formant la partie centrale du lobule.

2° Un pigment prenant une coloration jaune verdâtre après action du ferrocyanure, surtout apparent dans les cellules de la périphérie des lobules. C'est sans doute ce pigment qui donnait au foie, macroscopiquement sa couleur verdâtre et non ocreuse. Sur les coupes sans coloration, le

pigment a déjà un aspect jaunâtre. Il n'est pas modifié par les réactifs employés en histologie. Il est constitué par des grains amorphes jaunes, avec des parties plus brunes, ces dernières formant parfois de grosses masses. Ce n'est pas du pigment biliaire car il est insoluble dans l'eau, l'alcool, et même dans le chloroforme après quarante-huit heures, enfin dans l'ammoniaque concentré.

Par le sulfhydrate d'ammoniaque le pigment ocre du foie noircit ; le pigment jaune verdâtre des cellules hépatiques n'est pas altéré ni transformé. Le pigment noir se dissout.

Rate : elle est sclérosée, entourée d'une capsule fibreuse épaissie. A la périphérie, contre l'enveloppe fibreuse on trouve beaucoup de pigment ocre formant une couche épaisse à l'intérieur de la membrane. Dans le reste de la glande quelques amas de pigment ocre disséminés de distance en distance et partout dans la pulpe splénique du pigment noir, à l'intérieur des cellules notamment aucun pigment dans les follicules de Malpighi.

Pancréas : sclérose manifeste au Van Giesen. Sa coloration au ferrocyanure montre la présence de pigment ocre dans le tissu fibroconjonctif. Les acini glandulaires, ne peuvent être étudiés en raison de la mauvaise conservation de la pièce. Pigment noir peu abondant dans quelques lobules et les vaisseaux.

Reins : L'étude des épithéliums ne peut être faite en raison de la fixation insuffisante. Toutefois on note la présence de nombreuses cellules à plusieurs noyaux ; parfois ces noyaux sont végétants, lobés. Pigment noir disséminé partout, très abondant, dans les vaisseaux, dans les cellules épithéliales, dans les éléments glandulaires et dans les leu-

cocytes diapédésés. Les réactions du fer ne décèlent pas du pigment ocre.

Thyroïdes : sclérose très accusée au Van Giesen. Multiplications leucocytaires dans les espaces intervésiculaires. Quelques grains pigmentaires dans les cellules prennent la coloration bleue. On trouve du pigment noir, surtout dans les vaisseaux et les cellules.

Testicales : atrophiés macroscopiquement, épaississement scléreux des espaces conjonctifs intertubulaires.

Les cellules de la lignée séminale sont conservées mais desquamées ; dans quelques tubes on voit les cellules à tous les stades de développement : spirèmes, synopsis, tête des spermatozoïdes.

Les cellules interstitielles sont au contraire moins nombreuses. On en rencontre toutefois dans le tissu lâche qui sépare les tubes qui ne sont pas engainés par la sclérose. Elles ne sont plus groupées en îlots dans les angles rentrants des canalicules ; elles contiennent des cristalloïdes colorés en rouge par la safranine. Quelques-unes prennent la coloration jaune verdâtre par le ferrocyanure. On constate du pigment noir dans les parois des vaisseaux et les cavités de ces vaisseaux. Les surrénales n'ont pu être étudiées.

Sidérose viscérale et glandes endocrines.

En résumé nous voyons que les lésions anatomocliniques sont constituées par :

1^o Une surcharge pigmentaire hépatique en pigment ocre, dans les cellules hépatiques, les parois vasculaires, l'épithélium des canaux biliaires.

Il semble que cette surcharge pigmentaire entraîne la dégénérescence et la mort de la cellule. Il se produit une sclérose hépatique d'importance variable qui peut diviser plus ou moins le parenchyme glandulaire, isoler des îlots de cellules hépatiques plus ou moins altérées, présenter des pseudo canalicules biliaires.

2^o Le pancréas est après le foie l'organe le plus atteint par la sclérose. Hanot et Schachman ont signalé une sclérose pancréatique considérable à la fois péri-lobulaire et péri-acineuse.

L'infiltration pigmentaire est moins importante qu'au niveau du foie.

Les îlots de Langerhans sont difficilement reconnus à cause du bouleversement du parenchyme pancréatique par la sclérose.

3^o Dans la rate le pigment siège dans l'ensemble au voisinage des corpuscules de Malpighi, dans les lumières vasculaires, ou inclus dans de grands macrophages.

4° Les ganglions lymphatiques sont très chargés en pigment.

5° Les capsules surrénales n'échappent pas à la surcharge ferrugineuse surtout dans la région corticale.

6° Dans les reins peu chargés on trouve du pigment dans la zone corticale, les tubes contournés et l'épithélium des glomérules, dans les anses de Heule (cellules sécrétantes).

7° Dans les cellules cardiaques le pigment est abondant.

8° La surcharge pulmonaire est discrète et serait d'origine embolique (Hanot et Schachman, Letulle).

Le pigment a été signalé dans les glandes salivaires, dans les cellules et les tissus conjonctifs.

On le trouve dans les glandes sudoripares, d'une manière élective dans les canaux sécréteurs et excréteurs.

Dans le corps thyroïde on le trouve au niveau des cellules glandulaires et dans la substance colloïde. Parmentier et Carnot, outre l'absence de fer dans le sang circulant, signalent 0 gr, 31 de fer dans le corps thyroïde au lieu de traces normalement.

On peut même le retrouver dans les glandes génitales. Nous voyons donc que le pigment a une grande tendance à envahir les cellules des glandes à sécrétion interne. Claude et Sourdel dans un cas d'hémossidérose viscérale sans cirrhose avec insuffisance glandulaire l'ont même signalé dans l'hypophyse dans ses deux lobes, antérieur et postérieur.

Cette surcharge pigmentaire est donc variable,

ainsi dans notre observation 3 elle n'est pas signalée dans le pancréas et on peut penser qu'il s'agit là d'un cas où la maladie a évolué trop vite, la surcharge n'a pas eu le temps de se faire à tous les organes. Il semble que cette sidérose a une tendance à se généraliser et en particulier à envahir les organes glandulaires. Et de même qu'au niveau du foie la cellule peut succomber à cette surcharge pigmentaire et si du moins on n'arrive pas à la mort cellulaire il est probable qu'il se produit un mauvais fonctionnement des glandes endocrines qu'il est intéressant de rapprocher des troubles que nous avons observés dans nos observations cliniques. En 1911 à propos d'hémosclérose viscérale MM. Claude et Sourdel déclaraient : « Si nous croyons devoir rattacher une importance particulière à la sidérose viscérale dans la réalisation du syndrome d'insuffisance pluri-glandulaire observé chez nos malades, c'est que nous inclinerions à penser que la surcharge pigmentaire des glandes est de nature à modifier avec le temps et dans certains cas leur fonctionnement, à créer sinon une insuffisance complète, tout au moins une déviation dans l'activité fonctionnelle de celle-ci. »

Cette surcharge pigmentaire s'ajouterait encore aux lésions soit toxiques, alcooliques ou tuberculeuses qui auraient pu lésier ces organes et au processus inconnu qui provoque l'hémolyse.

Mélanodermie au cours de la cirrhose pigmentaire.

Les mélanodermies de la maladie d'Addison et de la cirrhose bronzée sont tout à fait comparables cliniquement et histologiquement.

L'origine sanguine de cette mélanodermie a été invoquée pour la première fois par Wirchow (1847). L'origine cellulaire a été défendue par Mertshing, Jonisch, Winckel, Carnot, Prenant.

Meirowsky a mis en évidence l'origine cellulaire autochtone du pigment. En conservant dans l'humidité à 56° des parcelles de peau détachées, il a observé la formation d'un pigment noir identique à la mélanine.

MM. Gilbert et Lereboullet en 1903, font entrer la cholémie familiale dans la production de certaine pigmentation.

Maugain en 1905 rapproche la mélanodermie de la cirrhose pigmentaire de la cirrhose biliaire et admet l'hypothèse de l'origine commune sanguine de la rubigine et de la mélanine.

Pour Castaigne (1910) la production de mélanine serait un moyen pour l'organisme de se débarrasser du pigment ocre.

Duvernay et Fiessinger admettent qu'il s'agit de la réduction d'un pigment d'origine hépatique.

MM. Loeper, Ollivier étudiant la composition de la mélanine, remarquant sa teneur en soufre admettent l'hypothèse de l'origine sanguine commune des deux pigments.

Mais on a pu constater la présence de mélanine chez les mollusques avant l'apparition des éléments du sang et pour M. Sézary il y a indépendance entre la pigmentation cutanée et les processus d'hémolyse.

Les recherches de Bourquelot et Bertrand dans le règne végétal ont été le point de départ de nombreux travaux. La découverte chez les champignons de ferments qui oxydaient la tyroxine et la transformait en mélanine ont fait porter les recherches sur l'étude des ferments chromogènes.

Reprenant l'expérience de Meirowsky, Bittorf a constaté que la peau d'addisonnien se pigmente plus vite à l'étuve en présence d'adrénaline et de tyroxine.

Les expériences de Bruno Bloch avec la Doppa (dioxyphénilalanine) réactif sensible du ferment producteur de mélanine ont permis de constater que dans le cas d'expériences positives les cellules de la peau normalement pigmentée étaient devenues extrêmement noires en présence de la doppa comme si elles étaient chargées de pigments ; elles contenaient donc l'oxydase qui au contact du chromogène produit le pigment.

Les cellules du derme sont constamment doppel-négatives. La mélanine résulterait donc de l'oxydation par les cellules basales de l'épiderme d'un mélanogène actuellement indéterminé qui aurait une grande parenté chimique avec les acides aminés.

Quel est le mécanisme de cette pigmentation ? L'étude de la mélanodermie addisonienne qui avait fait remarquer l'absence fréquente de lésions des surrénales a fait invoquer le rôle du sympathique.

Darié écrivait : « La mélanodermie est moins liée à l'altération des capsules surrénales elles-mêmes qu'à la lésion ou à l'irritation de l'appareil nerveux sympathique péri-capsulaire qui est le régulateur du pigment. » MM. Sergent et Léon Bernard ont admis ce mécanisme. Pour Loeper et Oppenheim la surrénale est l'excitateur normal du sympathique dans sa fonction de régulation pigmentaire.

Pour Jacoud le sympathique peut encore agir de façon indirecte par trouble vaso-moteur. Un réflexe sympathique provoque l'hyperhémie pigmentaire, le point de départ serait dans les formations nerveuses péri-surrénales, son centre d'irradiation dans les ganglions semi-lunaires.

M. Sézary s'est vivement élevé contre ces théories. Pour lui le sympathique n'a pas d'action.

1^o Le rôle du sympathique dans la pigmentation n'est nullement démontré ;

2^o Il n'explique pas l'absence de mélanodermie dans les grosses tumeurs surrénales qui irritent et compriment le plexus solaire.

Jacoud, vingt-quatre ans plus tard, a incriminé les lésions des tuniques adventices des petits vaisseaux des parties pigmentées, mais dans la règle il n'y a pas d'altération des vaisseaux.

M. Carnot dans ses expériences sur le cobaye en greffant des peaux de couleurs différentes d'un cobaye à l'autre a démontré que la pigmentation du greffon ne changeait pas. Par conséquent la pigmentation est un rôle épidermique.

D'autre part Gilbert et Coupny ont publié un cas de mélanodermie avec hypersympathicotomie (dermographisme, chair de poule, inversion du réflexe oculo-cardiaque, exagération du réflexe solaire, mydriase adrénalinique qui n'explique pas comment on peut obtenir la même mélanodermie quand au contraire il y a hyposympathicotomie.

La théorie sympathique est appuyée sur ce qui se passe chez le caméléon. Mais les changements de coloration du caméléon sont le résultat transitoire d'un réflexe agissant sur des cellules dermiques, par conséquent non comparable à ce qui se forme chez l'homme dans la mélanodermie.

Enfin les expériences faites sur le lapin après ablation du ganglion cervical supérieur (Cieccanowitch), les observations d'André Thomas dans les lésions de la moelle et du sympathique donnent une mélanodermie qui n'est pas comparable à celle de la maladie d'Addison ; elle est localisée au territoire lésé et est associée à des troubles sympathiques

évidents, vaso-moteurs en particulier, qui entraînent une irritation locale de l'épiderme.

L'étude des mélanodermies d'origine hépathique signalée par Harly, Murchinson, Hano, montrent qu'il suffit d'un ictère prolongé pour provoquer l'apparition de macules brunâtres qui ne disparaissent que lentement.

Dans la maladie de Basedow la pigmentation fréquente a été attribuée par MM. Sainton et Fayolle à l'insuffisance surrénale associée, mais celle-ci pour M. Sézary n'est pas démontrée car il n'y a pas dans ces cas cette fatigabilité musculaire anormale nécessaire pour qu'on puisse incriminer la surrénale, d'autre part il y a intégrité des surrénales à l'autopsie, enfin la mélanodermie s'améliore avec la maladie de Basedow.

Cushing et Bell Blair ont signalé, dans des cas d'adénome de l'hypophyse une mélanodermie qu'ils ont rattachée à une hypoépinéphrie sans toutefois en apporter la preuve clinique ou anatomique. Ils ont constaté au niveau des surrénales de l'hyper-spongiocytose, lésion qui n'a jamais été signalée au cours de l'insuffisance surrénale.

Enfin au cours de la puberté on a signalé des pigmentations des régions génitales, mamelonnaires; pendant la grossesse se produit une mélanodermie (qui n'existe pas dans le cas de fibrome); de même à la ménopause et chez les vieilles femmes. Ces faits montrent bien le rôle de l'ovaire dans l'hyperpigmentation.

La mélanodermie est donc l'exagération du processus normal de pigmentation, acte épidermique se réduisant à l'oxydation d'un chromogène préformé et qui a pour cause des troubles endocriniens. L'opothérapie amène une amélioration.

« L'épiderme apparaît donc ainsi comme un miroir où se reflètent les troubles fonctionnels des diverses glandes vasculaires sanguines. » (Sezary). On voit donc l'intérêt que peut avoir dans la cirrhose pigmentaire la constatation des troubles du fonctionnement des glandes endocrines.

Le diabète dans la cirrhose pigmentaire.

Le diabète qui avait paru dans les premières études de la cirrhose pigmentaire comme l'élément primordial, apparaît donc comme un épisode, une conséquence, pourrait-on dire, de la sidérose viscérale.

En effet au début de la cirrhose pigmentaire le diabète peut manquer, la glycosurie peut n'apparaître que longtemps après le début et peut même faire défaut jusqu'à la fin. Dans certains cas où la glycosurie apparaît comme le premier symptôme, il est possible qu'il s'agisse d'une cirrhose latente passée inaperçue.

On a rapproché la gravité du diabète des importantes lésions pancréatiques constatées à l'autopsie et on a incriminé cet organe dans la production du diabète. Il est vrai qu'en dehors du diabète bronzé il existe de nombreux cas de diabète grave sans lésions anatomiques et même histologiques du pancréas. D'autre part dans le diabète bronzé la sécrétion externe du pancréas est souvent conservée, la réaction de Schmid montre la plupart du temps que la trypsine est sécrétée normalement. Il est juste de

faire remarquer que la trypsine n'est pas le seul ferment pancréatique et que les divers tests permettant d'étudier la valeur de sécrétion externe pancréatique sont très délicats à utiliser. On a donc voulu faire jouer un rôle dans la production de ce diabète aux glandes à sécrétion interne et le rôle des hormones surrénales et thyroïdiennes comme celles des hormones ovariennes et testiculaires sur le pancréas, entrevu depuis longtemps, commence seulement à pouvoir être étudié d'une façon systématique. Pourtant il faut bien savoir que :

1^o Les deux sécrétions externe et interne du pancréas ne sont nullement liées entre elles. Il peut y avoir absence de la sécrétion de la trypsine comme dans les tumeurs qui compriment les canaux excréteurs du pancréas sans que pour cela il survienne de la glycosurie.

2^o De même la sécrétion interne insulinique du pancréas peut être insuffisante comme dans certains diabètes consomptifs sans que pour cela la sécrétion externe soit touchée.

3^o Enfin même si anatomiquement et histologiquement on peut constater la présence d'îlots de Langerhans intacts, on peut se demander si nos techniques actuelles sont suffisantes pour déceler toutes les lésions fines insulaires et même si des troubles fonctionnels ne peuvent pas exister sans lésions anatomiques.

Enfin l'insulino-résistance du diabète dans la cirrhose pigmentaire si elle semble bien exister est rare.

Le rôle du foie dans le diabète par cirrhose pigmentaire n'est nullement démontré, il agirait là par hyper-hépatie, or cette hyper-hépatie du foie est contestée par beaucoup d'auteurs dans la cirrhose pigmentaire. D'ailleurs le diabète est peu fréquent dans les cirrhoses non pigmentaires avec hyper-hépatie. Donc il est probable que dans le déterminisme de ce diabète il faut faire jouer un rôle à côté de celui du pancréas aux autres glandes vasculaires sanguines. Quelle part revient à chacun d'eux? Il est très difficile de délimiter le rôle de chacun de ces organes. Mais nous abordons là, la pathogénie du diabète même, ce qui sort du cadre de notre étude.

Conclusions.

1° L'interaction paraît jouer un rôle très important dans la physiologie normale des glandes à sécrétion interne.

2° Dans le diabète on commence à entrevoir le rôle des glandes vasculaires sanguines vis-à-vis de la fonction pancréatique interne.

3° Il est intéressant de rapporter dans un syndrome aussi complexe que le diabète bronzé, l'existence de troubles cliniques et de lésions anatomo-pathologiques portant sur les diverses glandes à sécrétion interne.

4° Il s'agit là d'une constatation dont il est difficile à l'heure actuelle d'envisager l'importance réelle au point de vue du mécanisme du diabète bronzé étant donné les incertitudes qui règnent encore touchant la pathogénie du diabète en général.

Vu : le Président de la thèse,
RATHERY.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

Bibliographie.

- Achard.* — Cinq leçons sur le diabète. Baillière, édit.
- Rathery.* — Le Diabète sucré (Biblioth. des Connaissances médicales).
- Ameuille.* — Les Pigments pathologiques.
- Aucher et Lapique.* — Recherches sur un cas de cirrhose pigmentaire (S. B., 1897).
- A propos des pigments des cirrhoses pigmentaires.
- Ducrey.* — Thèse, 1917.
- Carnot.* — Mécanisme de la Pigmentation. Thèse doctorat ès Science, Lille, 1896.
- Persistance de la Pigmentation dans les greffes épidermiques (S. B., 1896).
- Castaigne.* — Le Foie et le Fer. Leurs rapports à l'état normal et pathologique (P. M., 1906).
- Les ictères hémolytiques avec sidérose pigmentaire du foie.
- Chabrol.* — Pancréatites dans les affections du foie. Thèse, 1910.
- Chalier et Nové-Josserand.* — Hémolyse et cirrhose pigmentaire chez un diabétique (P. M., 1912).
- Chalier, Nové-Josserand et Boulud.* — Infantilisme reversif et état des glandes à sécrétion interne au point de vue de la sidérose (Lyon Médical, 1913).
- Répartition du fer pigmentaire et dosage du fer dans les viscères au cours des divers états pathologiques (Lyon Médical, 1913).

- Claude et Sourdel.* — Hémosidérose viscérale et insuffisance pluriglandulaire (S. M., 1912).
- Delaunay.* — Rôle des acides aminés dans l'organisme. Thèse Bordeaux, 1910.
- Dutournier.* — Le Diabète Bronzé. Thèse Paris, 1895.
- Duvernay.* — De l'Hémosidérose viscérale et des cirrhoses dites pigmentaires. Thèse Lyon, 1905.
- Fiessinger et Laurent.* — Contribution à l'étude du diabète bronzé (Annales de Médecine, 1915).
- Gilbert, Castaigne et Lereboullet.* — Diabète par hyperhépathie dans les cirrhoses pigmentaires (S. B., 1900).
- Fonctionnement des cellules hépathiques infiltrées de rubigine au cours des cirrhoses pigmentaires (S. B., 1900).
- Gouget.* — La cirrhose bronzée (Gaz. Hôp., 1910).
- La pigmentation des muqueuses dans les cirrhoses pigmentaires avec ou sans diabète (S. M. H., 1912).
- Hanot et Chauffard.* — Diabète bronzé (Revue de Médecine, 1882).
- Hanot et Schachmann.* — Diabète, seule manifestation d'une cirrhose pigmentaire (Arch. de Phys., 1886).
- Howard et Stewens.* — The Iron metabolism of hemochromatosis (Arch. Méd. Int., 1917).
- Labbé et Birth.* — Le Diabète bronzé (Arch. des Maladies de l'appareil digestif, 1912).
- Letulle.* — Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré (S. M. H., 1885).
- Cirrhose hypertrophique pigmentaire alcoolique (S. A., 1896).
- Lucien et Parisot.* — Glandes surrénales et organes chromaffines (Edit. Scient. et Med., 1910).
- Morgani.* — Contribution à l'étude du pigment dans le diabète bronzé et pathogénie de cette affection (Revue de Médecine, 1905).

- De Massay et Pottier.* — Un cas de diabète bronzé (S. A., 1895).
- Meirowski.* — Relations existant entre la peau, les organes et les glandes surrénales (Müchener Med. Wochenschrift., 1911).
- Fiessinger.* — Cirrhose pigmentaire avec lésion des surrénales (Annale de Médecine, 15 août 1914).
- Meunier.* — Contribution expérimentale à l'étude de la pathogénie de la cirrhose pigmentaire. Thèse Paris, 1898.
- Michel.* — Les Mélanodermies biliaires. Thèse Paris, 1902.
- Mossé.* — Pigment, cirrhose (Berl. Klin. Wochensch., 1913).
- Muir et Daum.* — Retention of Iron in organs in anemia (J. Path. and Bach., 1915).
- Parks.* — Cases of Bronzed diabets (Brith. Med. Journal, 1903).
- Perls.* — Nach weiss von eisen oxyd in gewissin pigmenten (Wirchow's Arch., 1867).
- Régaud.* — Sur l'hémosidérine viscérale (S. B., 1897).
- Rendu et Massay (de).* — Cirrhose et diabète bronzé (S. M. H., 1897).
- Richardière.* — Cirrhose pigmentaire avec mélanodermie (Clinique Médicale, 1895).
- Sézary.* — Les surrénales scléreuses. Thèse Paris, 1909.
- Troisier.* — Sur un cas de diabète bronzé (S. M. H., 1897).
- Achard.* — Cirrhose pigmentaire (Journal des Praticiens, 1922).
- Achard et Leblanc.* — Cirrhose bronzée (S. M. H., 1921).
- Baudouin.* — Les glycémies (Rapport au XV^e Congrès de médecine de Strasbourg, 1921; P. M., 1921).
- Brungh.* — Maladie du foie avec ictère et métabolisme du fer (Med. Kling., 1931, t. XXVII).
- Bruno Bloch.* — Das Pigment (t. I, 1^{re} partie du Handbuch der Hand. Geschlechtskrank, Berlin Spring, Edit. 1926).

- Chabrol.* — Diabète bronzé et hémochromatose (P. M., 1923).
- Chabrol et Hébert.* — L'insuline dans les cirrhoses du diabète (P. M., 16 mai 1925).
- Delabret.* — Mélanodermie dans les états hyperthyroïdiens (XXV^e Congrès des Aliénistes et Neurologistes de langue française, 1921; P. M., 1921).
- Den.* — Les hémosidéroses cutanées (Strasbourg Médical, 1930, n° 9).
- Enriquez, Canié et Laplane.* — Mélanodermie hépatique (S. M. H., 1922, 21 juillet).
- Fiessinger.* — Le diabète au cours des cirrhoses alcooliques (Journal de Médecine et de Chirurgie, 10 mai 1928).
- Findlay.* — The experimental product of biliar cirrhosis by salts of manganèse (Brit. J. exp. Path., Londres, 1924, t. V).
- Florentin.* — Recherches expérimentales sur la biligénie pigmentaire normale et pathologique. Thèse Nancy, 1924.
- Freyche.* — Contribution à l'étude des cirrhoses pigmentaires (P. M., 1923, n° 31).
- Gilbert et Coupry.* — Tachycardie paroxystique et Mélanodermie du type addisonien. Leur pathogénie sympathicotonique (S. M. H., 1^{er} déc. 1922).
- Gilbert et Surmont.* — Sidérose hépatique (P. M., 1921, n° 9).
- Hell et Buth.* — Experimental pigment cirrhosis due to coffee poisoning. Its relations with Hémochromatosis (Arch. of Path., 1928. Chicago, vol. VII, n° 1).
- Labbé et Boulin.* — Hirsutisme, diabète et mélanodermie (S. M. H., 1924, 11 juillet).
- Labbé, Boulin, Azerad et Urly.* — Diabète bronzé avec infantilisme tardif (S. M. H., 27 mars 1931).
- Labbé et Stepenin.* — Cirrhose hépato-pancréatique avec diabète bronzé (S. M. H., 12 mai 1922).

- Achard et Leblong.* — Association de la maladie d'Addison et de la cirrhose (23 déc. 1921).
- Laignel-Lavastine.* — Pathologie du sympathique, chapitre des mélanodermies).
- Lereboullet et Mouzon.* — Le diabète secondaire dans la cirrhose pigmentaire (S. M. H., 23 décembre 1921).
- Lesure.* — Dosage du soufre dans les tissus et les liquides de l'organisme.
- Lindberg.* — Autour de la Question du Pigment cutané (An. de Derm. et de Syph., 1923).
- Loeper, Decourt et Ollivier.* — La mélanodermie surrénale et les variations du sérum sanguin (S. M. H., 19 févr. 1926).
- Le soufre et la mélanodermie des cirrhoses (S. M. H., 21 mars 1926).
- Ollivier.* — La cirrhose pigmentaire. Thèse Paris, 1925.
- Loeper, Decourt, Ollivier et Lesure.* — Hémolyse et amino-acides (S. B., 30 janvier 1926).
- Loeper, Decourt et Lesure.* — Formation d'acides aminés dans les épanchements (S. B., 28 novembre 1925).
- Le passage dans le sang des acides aminés contenus dans les exsudats (S. B., 12 décembre 1925).
- Sur la formation d'acides aminés dans la rate (S. B., 30 janvier 1926).
- Variations de l'amino-acidurie après surrénaléctomie (S. B., 21 avril 1926).
- Loeper, Decourt et Tonnet.* — La destruction des hématies libère le soufre (S. B., 6 mars 1926).
- Loeper, Ollivier et Tonnet.* — Le taux du soufre dans le sérum des mélanodermiques (S. B., 13 juin 1926).
- Massay (De).* — Les cirrhoses pigmentaires (Gaz. Hôp., 1923).

- Oddo.* — Maladie d'Addison et cirrhose pigmentaire (S. M. H., 1^{er} décembre).
- Rouillard.* — Cirrhose pigmentaire et hémochromatose (P. M., 1922).
- Rouillard et Barreau.* — Pigmentation cutanéomuqueuse avec insuffisance pluriglandulaire et modification de la thémie (S. M. H., 22 juin 1928).
- Sezary.* — Pathologie et séméiologie des mélanodermies du type addisonien (P. M., 1921, n° 29).
- Les mélanodermies d'origine endocrinienne (J. M. Français, 1921).
- Aptitudes à la pigmentation cutanée (Biologie médicale, 1914).
- Sympathique et pigmentation cutanée (Progrès médical, 1923).
- Sezary et Levesque.* — Maladie bronzée non addisonienne (S. M. H., 1922).
- Thomas.* — La pigmentation de la peau dans les blessures et les infections de la moelle (S. Neur., 6 janvier 1921).
- Yamosaki.* — Les ferments dans le revêtement cutané (Bioch. Zeit., 1924).
- Villaret, Bertrand, Bezançon et Even.* — Les cirrhoses cobaltiques (S. B., 5 déc. 1931).
- Villaret, Bezançon et Even.* — Remarques cliniques sur un cas de cirrhose pigmentaire. Rôle de la syphilis et de l'hérédité diabétique (Soc. Méd. Prot., 1929).
- Villaret, Bezançon, Dombrow et Even.* — Etude histo-chimique de pigments ferrugineux dans la sclérose viscérale (S. B., 5 déc. 1931).
- Even.* — La cirrhose pigmentaire. Thèse Paris, 1932.
- Chauffard.* — Addisonisme chez les paludéens (S. M. H., 21 janvier 1922).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
I. — INTRODUCTION.....	9
II. — OBSERVATIONS CLINIQUES.....	11
III. — OBSERVATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES.....	25
IV. — SIDÉROSE VISCÉRALE ET GLANDES ENDOCRINES....	44
V. — MÉLANODERMIE DANS LA CIRRHOSE PIGMENTAIRE..	47
VI. — LE DIABÈTE.....	53
VII. — CONCLUSION.....	56
VIII. — BIBLIOGRAPHIE.....	57



